食管胃底静脉曲张破裂出血对肝硬化患者1年死亡结局的影响：基于倾向性得分匹配

10.12114/j.issn.1007-9572.2022.0730

喻雪珂[1]，黎孟玲[2]，彭思远[2]，申月明[2]，梁纶熙[2*]，曾亚[2*]

【摘要】：背景 食管胃底静脉曲张破裂出血（EGVB）是肝硬化最常见且凶险的并发症之一，而 EGVB 能否影响肝硬化患者1年的死亡结局尚不完全清楚。**目的** 探讨 EGVB 对肝硬化患者1年死亡结局的影响及相关因素分析，为肝硬化患者的随访提供依据。**方法** 收集南华大学附属长沙中心医院 2015 年 1 月至 2021 年 5 月入院的肝硬化患者临床资料，分为 EGVB 组和对照未出血组。采用 Logistic 回归分析筛选肝硬化1年死亡结局的影响因素，通过 1:2 倾向性得分匹配（PSM）均衡混杂因素，利用二元 Logistic 回归对比分析 EGVB 和对照未出血组1年死亡结局的影响因素。**结果** 共纳入肝硬化患者 812 例，其中肝硬化合并 EGVB 患者 158 例（19.5%），1年死亡率为 13.3%；肝硬化未出血患者 654 例（80.5%），1年死亡率为 13.9%，两组患者1年死亡率无明显差异。匹配前 Logistic 回归分析结果显示，血清钠【OR=0.95，95%*CI*（0.90-0.99）】、白蛋白【OR=0.95，95%*CI*（0.91-0.99）】是肝硬化患者1年死亡的保护因素，而年龄【OR=1.04，95%*CI*（1.02-1.06）】、肝性脑病（3-4 期）【OR=3.72，95%*CI*（1.21-11.37）】是危险因素。PSM 后获得 EGVB 组 145 例及对照组 290 例，1年死亡率均为 12.4%，无明显差异。匹配后 Logistic 回归分析结果表明，尿素氮【OR=1.15，95%*CI*（1.02-1.29）】是 EGVB 组患者1年死亡的独立危险因素，而年龄【OR=1.09，95%*CI*（1.04-1.14）】、中性粒细胞计数/淋巴细胞计数（NLR）【OR=1.09，95%*CI*（1.00-1.18）】是对照未出血组的独立危险因素。**结论** EGVB 事件发生与否对肝硬化患者1年死亡率无显著影响，但两组患者1年死亡结局的危险因素存在差异，这为肝硬化患者的临床随访提供了新的参考。

【关键词】：肝硬化；食管胃静脉曲张性破裂出血；倾向性得分匹配；危险因素

Effect of esophageal and gastric variceal bleeding on death within one year in patients with liver cirrhosis: based on Propensity Score Matching

YU Xueke[1],LI Mengling[2],PENG Siyuan[2],SHEN Yueming[2],LIANG Lunxi[2] ,ZENG Ya[2*]（1.Graduate School，Hu'nan University of Chinese Medicine，Changsha 410208，China；2.Department of Gastroenterology，the Affiliated Changsha Central Hospital，Hengyang Medical School, University of South China，Changsha 41004，China）*

Correspongding author： *ZENG Ya，zengya2010@126.com（ORCID：0000-0003-0659-1684） LIANG Lunxi，lialunxi@163.com（ORCID：0000-0003-4178-9055）*

【Abstract】: Background Esophageal and gastric variceal bleeding (EGVB) is one of the most common and dangerous complications of liver cirrhosis. However, whether EGVB affect the mortality of patients with cirrhosis during 1 year remains unclear. **Objective** To illustrate the influence factors of EGVB on the death of patients with liver cirrhosis within 1 year and further provide guidance for follow-up. **Methods** The clinical data of cirrhotic patients admitted to the Affiliated Changsha Central Hospital were collected from January 2015 to May 2021. Patients with liver cirrhosis were divided into two parts: EGVB group and control group without bleeding. Logistic Regression Analysis was conducted for screening factors affecting the death of patients during 1 year. Furthermore, the covariates of equilibrium between the two group were balanced by 1:2 Propensity Score Matching (PSM). Then, Univariate and Multivariate Logistic Regression were applied to identify the risk factors of death. **Results** Among 812 patients with cirrhosis included, 158 (19.5%) cases were diagnosed with EGVB, and other 654 (80.5%) cases had no EGVB. The 1-year mortality of EGVB and control group was 13.3% and

基金项目：国家自然科学基金青年基金（项目号：82103151）；湖南省自然科学基金青年基金项目（项目号：2020JJ5609）；长沙市科技计划项目（项目号：kq2004161）；湖南中医药大学研究生创新课题项目（项目号：2021CX31）

1.410208 湖南省长沙市，湖南中医药大学研究生院

2.410004 湖南省长沙市，南华大学衡阳医学院 附属长沙中心医院 消化内科

*通信作者：曾亚，主任医师，邮箱 zengya2010@126.com；梁纶熙，主治医师，邮箱 lialunxi@163.com

13.9%. There was no difference in 1-year mortality between the two groups. Before matching, Logistic regression analysis showed that serum sodium level [OR=0.95, 95%*CI*(0.90-0.99)] and Albumin level [OR=0.95, 95%*CI*(0.91-0.99)] were associated with decreased risk of 1-year death (P<0.05), while age [OR=1.04, 95%*CI*(1.02-1.06)] and hepatic encephalopathy (grade III-IV) [OR=3.72，95%*CI*(1.21-11.37)]were associated with increased risk ($P<0.05$). After matching, there was 145 cases in EGVB group and 290 cases in control group, and that 1-year mortality of both groups was 12.4%. Logistic regression analysis revealed that blood urea nitrogen (BUN) [OR=1.15, 95%*CI*(1.02-1.29)] was an independent risk factor for death during 1 year in EGVB group, while age [OR=1.09, 95%*CI*(1.04-1.14)] and neutrophil count/lymphocyte count (NLR) [OR=1.09，95%*CI*(1.00-1.18)] acted as the independent risk factor in control group without bleeding. **Conclusion** Whether EGVB happens or not has no obvious effect on the 1-year mortality of cirrhosis patients. However, there were considerable discrepancies of risk factors affecting the 1-year death between the two groups, which provides a new reference for clinical follow-up and treatment of patients with liver cirrhosis.

【Key words】 Liver cirrhosis; esophagogastric variceal bleeding; propensity score matching; risk factors

目前全球失代偿期肝硬化患者的死亡率居高不下[1]，食管胃底静脉曲张破裂出血（esophageal and gastric varices bleeding，EGVB）是其最常见并发症之一，可显著增加失代偿期肝硬化患者的死亡风险[2]。肝静脉压力梯度（hepatic venous pressure gradient，HVPG）是目前用于准确评估门静脉压力变化的标准，并对肝硬化患者的死亡有预测价值[3]。胃镜是诊断和治疗肝硬化合并 EGVB 最重要的工具，指南建议失代偿期肝硬化患者每 6 月-1 年检查 1 次胃镜[4]。遗憾的是，HVPG 和胃镜均有创检查，对医师的技术有一定的要求，尤其在社区和边远地区应用受限。因此，无创检测对于肝硬化合并 EGVB 患者的随访以及治疗有重要意义。Child-Pugh 评分、终末期肝病模型（model for end-stage liver disease，MELD）是目前用于评估肝硬化预后的经典无创工具[5]。两项评分在预测肝硬化合并 EGVB 患者预后方面也存在一定价值，但尚无一致性评论[6，7]。Child-Pugh 评分包含的肝性脑病、腹水具有主观性。MELD 优势在于更为客观、有较好的区分度，但存在校准错误[8，9]。总之，目前对于如何准确预测肝硬化合并 EGVB 患者的死亡还未达成共识，经典评分仍需大量验证，基于 MELD 更新或新模型的开发也有待进一步探索研究[10-12]。因此，寻找能独立影响肝硬化合并 EGVB 预后的因素，有利于帮助完善无创预测模型。本研究拟利用 Logistic 回归、倾向性得分匹配（Propensity Score Matching，PSM）的方法，探讨 EGVB 事件对肝硬化患者 1 年死亡结局的影响及相关因素的分析，对制定效能更佳的无创模型提供可靠证据，有望指导肝硬化的随访和治疗。

1 资料与方法

1.1 研究对象

2015 年 1 月至 2021 年 5 月在我院就诊的肝硬化患者。

1.2 纳入与排除标准

纳入标准：18—80 岁肝硬化合并 EGVB 和肝硬化未出血患者。

（1）肝硬化诊断标准[5]：肝功能减退和/或门静脉高压的表现，并符合以下任意一条：①组织学符合肝硬化诊断；②内镜显示食管胃静脉曲张、除外非肝硬化性门静脉高压；③B 超或 CT 等影像学检查提示肝硬化或门静脉高压特征。

（2）肝硬化合并 EGVB 组：①同（1）；②内镜检查显示下列任一情况[2]：（a）静脉曲张有活动性出血。（b）静脉曲张上覆“白色乳头”。（c）静脉曲张上覆血凝块或无其他潜在出血原因的静脉曲张。由经验丰富的内镜医生诊断为食管和（或）胃底静脉曲张破裂出血，并常规予以内镜下套扎治疗和/或组织胶、硬化剂注射治疗。

（3）肝硬化未出血患者：①同（1）；②无呕血、黑便等临床症状，有大便 OB 阴性等实验室证据，或经内镜下观察未发现出血相关征象，最后经主管医生诊断。

排除标准：（1）肝癌；（2） 经颈静脉肝内门体分流术（ransjugular intrahepatic portosystem stent-shunt，TIPS）、分流术、断流术、脾栓塞、脾切除术后（3）肝移植术后；（4）有严重心脑肺肾、血液系统、结缔组织等疾病；（5）重症感染；（6）除 EGVB 外其他类型的消化道出血和未行胃镜确诊的消化道出血；（7）拒绝随访、信息缺失和失访者。

1.3 研究方法

通过电子病历系统收集患者入院后 24 小时内的人口学信息（年龄、性别）、出血史（半年内有 EGVB 史）、

合并症（糖尿病）、并发症（腹水、肝性脑病、门静脉血栓等）、实验室检查（血常规、血生化、凝血常规、肝肾功能等）、抗病毒史（1 年内是否规律抗病毒治疗）等临床特征。根据患者就诊时有无合并食管胃静脉曲张破裂出血分为 EGVB 组和对照未出血组，并对患者进行常规随访，随访终点为患者因肝硬化死亡或 1 年随访时间结束。

首先，对所有纳入的肝硬化患者临床资料进行单因素、多因素 Logistic 回归分析，筛选 1 年死亡结局的危险因素。其次，根据筛选到的危险因素，利用 PSM 均衡可能影响死亡结局的变量（匹配因素：年龄、白蛋白、血清钠、肝性脑病）。最后，通过单因素、多因素 Logistic 回归分析方法对比分析 EGVB 对肝硬化 1 年死亡结局的影响因素。

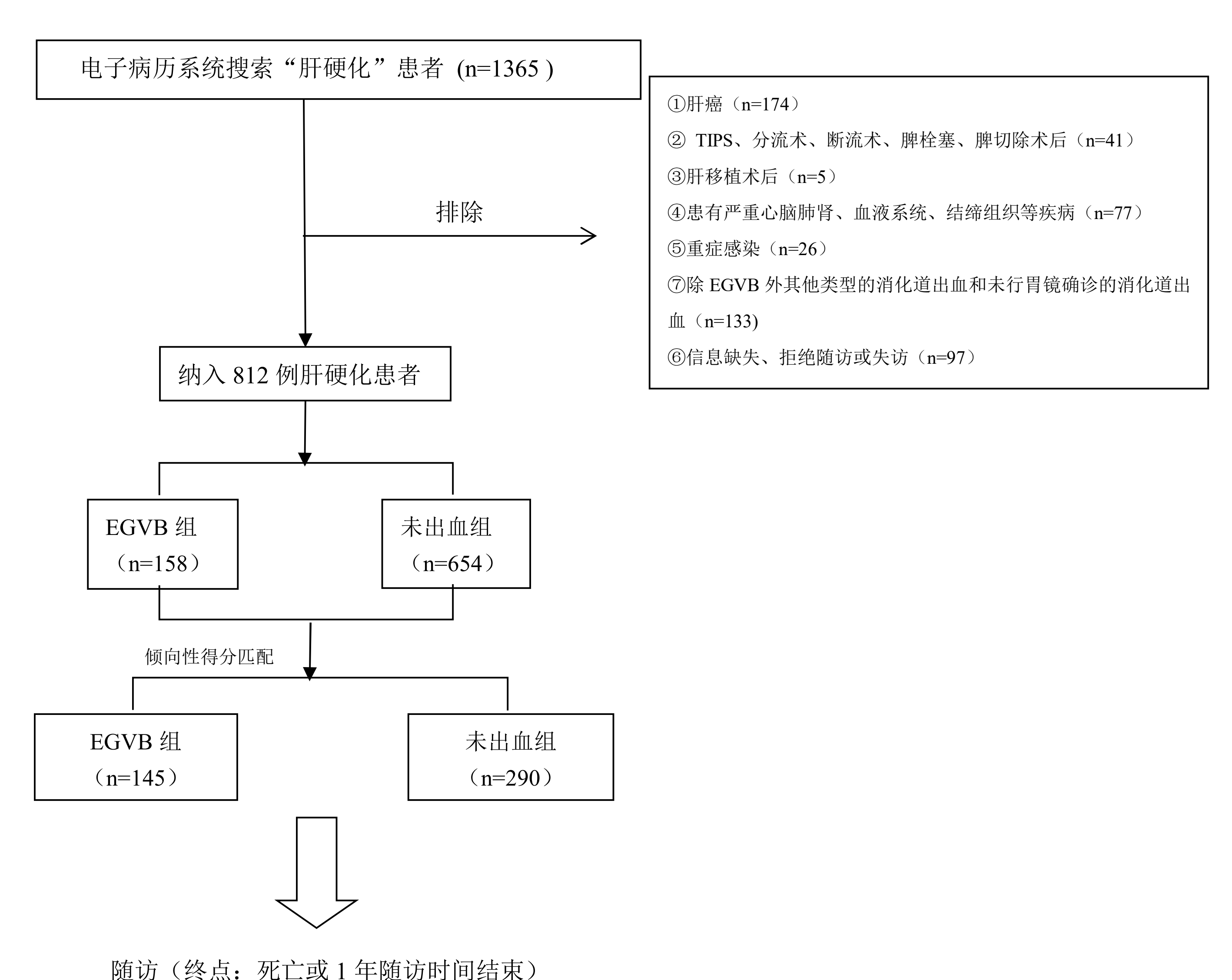


图 1 流程图

Figure1 Flow chart of the current study

1.4 伦理学审查

本研究方案经由长沙市中心医院（南华大学附属长沙中心医院）伦理委员会审批（批号：2022-S0019）。

1.5 统计学方法

本研究使用 SPSS 23.0 软件和 R4.0.2 软件进行统计分析。符合正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示，两组间比较采用独立样本 t 检验; 非正态分布的计量资料以 M（IQR）表示，两组间比较采用 Mann - Whitney U 秩和检验; 计数资料采用百分比（%）进行描述，两组间比较采用 x^2 检验或 Fisher 确切概率法。倾向性得分匹配的卡钳值设为 0.1，以 1：2 进行匹配。P＜0.05（双侧）为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 一般资料

共有 812 例肝硬化患者纳入分析，其中合并 EGVB 患者 158 例，未出血患者 654 例，男性 542 例（67%），女性 220 例（33%），平均年龄 62±12 岁。肝硬化病因包括：病毒性（乙肝+丙肝）肝硬化（38%）、酒精性肝硬化（24%）、其他类型肝硬化（38%）（见表 1）。

表 1 肝硬化患者基线特征

Table 1 Baseline characteristics of cirrhotic patients

特征	总数（n=812）	存活组（n=700）	死亡组组（n=112）
EGVB（例）			
无	654（80.5%）	563（80%）	91（81%）
有	158（19.5%）	137（20%）	21（19%）
年龄（岁）	62±12	61±11	66±13
性别（例）			
女性	270（33%）	227（32%）	43（38%）
男性	542（67%）	473（68%）	69（62%）
病因（例）			
病毒性	308（38%）	279（40%）	29（26%）
规律抗病毒治疗			
否	55(17.9%)	49(17.6%)	6(20.7%)
是	253(82.1%)	230(82.4%)	23(79.3%)
酒精性	192（24%）	159（23%）	33（29%）
其他	312（38%）	262（37%）	50（45%）
白细胞（$\times10^9$/L）	4.24（3.1）	4.17（3.1）	4.56（3.3）
血红蛋白（g/L）	100±29	102±19	90±27
血小板（$\times10^9$/L）	81（53）	80（53）	91（56）
NLR	3.2（3.3）	3.1（3.1）	4.2（4.7）
凝血酶原时间（s）	14.00（3.1）	14.00（3.1）	14.05（3.3）
纤维蛋白原（g/L）	1.72（0.9）	1.72（0.8）	1.71（1.1）
白蛋白（g/L）	31±6	32±6	29±6
总胆红素（μmol/L）	26（28）	25（27）	30（36）
谷丙转氨酶（U/L）	29（28）	29（28）	25（21）
胆汁酸（μmol/L）	31（50）	31（50）	33（52）
尿素氮（μmol/L）	5.7（3.8）	5.6（3.5）	7.2（7.5）
血清钠（mmol/L）	140（5）	140(5)	138（5）
糖尿病（例）			
无	591（73%）	511（73%）	80（71%）
有	221（27%）	189（27%）	32（29%）
腹水[13]（例）			
无	359（44%）	322（46%）	37（33%）
轻度	204（25%）	322（26%）	25（22%）
中度及以上	249（31%）	199（28%）	50（45%）
肝性脑病[14]（例）			
无/0 期	760（93.5%）	660（94.3%）	100（89.5%）
1-2 期	36（4.5%）	31（4.4%）	5（4.5%）

3-4 期	16（2%）	9（1.3%）	7（6%）
Child-Pugh 评分（例）			
A 级	57（7%）	49（7%）	8（7%）
B 级	525（65%）	467（67%）	58（52%）
C 级	230（28%）	184（26%）	46（41%）
门静脉血栓（例）			
无	734（90%）	635（91%）	99（88%）
有	78（10%）	65（9%）	13（12%）
出血史（例）			
无	681（84%）	593（85%）	88（79%）
有	131（16%）	107（15%）	24（21%）

注：NLR：中性粒细胞计数/淋巴细胞计数。

2.2 变量筛选

为寻找影响合并 EGVB 和未出血肝硬化患者 1 年死亡结局的危险因素，并减少多重共线性，以 1 年是否发生死亡结局（赋值：是 =1，否 =0）为因变量，以表 1 中全部变量【年龄（赋值：实测值）、性别（赋值：女 =0，男 =1）、病因（病毒性 =1，酒精性 =2，其他 =3）、病毒性肝硬化患者是否规律抗病毒治疗（赋值：否 =0，是 =1）、白细胞（赋值：实测值）、血红蛋白（赋值：实测值）、血小板（赋值：实测值）、中性粒细胞计数/淋巴细胞计数（neutrophil-to-lymphocyte ratio，NLR）（赋值：实测值）、凝血酶原时间（赋值：实测值）、纤维蛋白原（赋值：实测值）、白蛋白（赋值：实测值）、总胆红素（赋值：实测值）、谷丙转氨酶（赋值：实测值）、胆汁酸（赋值：实测值）、尿素氮（赋值：实测值）、血清钠（赋值：实测值）、糖尿病（无 =0，有 =1）、腹水（赋值：无 =0，轻度 =1，中度及以上 =2）、肝性脑病（无 =0，1-2 期 =1，3-4 期 =2）、Child-Pugh 评分（A 级 =1，B 级 =2，C 级 =3）、门静脉血栓（无 =0，有 =1）、出血史（无=0，有=1）】作为自变量进行单因素 Logistic 回归分析，再将得到 $P<0.1$ 的变量以及可能影响肝硬化患者 1 年死亡结局的变量（凝血酶原时间、门静脉血栓）纳入多因素 Logistic 回归进行变量筛选，结果显示白蛋白（$OR=0.95$，95% CI ：0.91 - 0.99）、血清钠（$OR=0.95$，95% CI ：0.90 - 0.99）是影响肝硬化患者 1 年死亡的保护因素，年龄（$OR=1.04$，95% CI ：1.02 - 1.06）、肝性脑病（3 - 4 期）（$OR=3.72$，95% CI ：1.21 - 11.37）是影响肝硬化患者 1 年死亡的危险因素（$P<0.05$）（见表 2）。

表 2 Logistic 回归分析

Table2 Logistic regression analysis

变量	单因素分析						多因素分析					
	β	SE	Wald χ^2值	OR 值	95%CI	P 值	β	SE	Wald χ^2值	OR 值	95%CI	P 值
年龄	0.04	0.01	21.0	1.04	1.03-1.06	**<0.00**	0.04	0.01	13.0	1.04	1.02-1.06	**<0.00**
性别												
男 vs. 女	-0.26	0.21	1.54	0.77	0.51-1.16	0.21						
病因												
酒精性 vs. 病毒性	0.69	0.27	6.41	2.00	1.17-3.41	**0.01**	0.30	0.30	1.01	1.34	0.75-2.41	0.31
其他 vs. 病毒性	0.61	0.25	5.97	1.84	1.13-2.99	**0.01**	0.09	0.28	0.10	1.09	0.64-1.90	0.75
病毒性肝硬化患者规律抗病毒治疗												
是 vs. 否				0.82	0.32-2.11	0.68						
白细胞	0.05	0.03	2.91	1.05	0.99-1.12	**0.09**	0.03	0.04	0.65	1.03	0.96-1.11	0.42
血红蛋白	-0.01	0.00	14.2	0.99	0.98-0.99	**<0.00**	-0.01	0.00	2.74	0.99	0.98-1.00	0.10
血小板	0.00	0.00	1.60	1.00	1.00-1.01	0.21						
NLR	0.06	0.02	13.2	1.06	1.03-1.10	**<0.00**	0.03	0.02	1.66	1.02	0.99-1.06	0.20
凝血酶原时间	0.01	0.01	1.14	1.01	0.99-1.02	0.29	0.00	0.01	0.17	1.00	0.99-1.02	0.68
纤维蛋白原	-0.01	0.12	0.00	0.99	0.78-1.26	0.95						
白蛋白	-0.08	0.02	18.4	0.93	0.90-0.96	**<0.00**	-0.05	0.02	5.11	0.95	0.91-0.99	**0.02**

总胆红素	0.00	0.00	1.88	1.00	1.00-1.01	0.17						
谷丙转氨酶	-0.00	0.00	1.81	1.00	0.99-1.00	0.18						
胆汁酸	-0.00	0.00	0.88	0.35	0.99-1.00	0.99						
尿素氮	0.10	0.02	24.2	1.10	1.06-1.15	<0.00	0.04	0.02	2.99	1.04	0.99-1.09	0.08
血清钠	-0.10	0.02	21.6	0.91	0.87-0.94	<0.00	-0.05	0.03	4.18	0.95	0.90-0.99	**0.04**
糖尿病												
有 vs. 无	0.08	0.23	0.12	1.08	0.69-1.68	0.73						
腹水												
轻度 vs. 无	0.20	0.28	0.50	1.22	0.71-2.08	0.48	-0.01	0.30	0.00	0.99	0.55-1.77	0.97
中度及以上 vs. 无	0.78	0.24	11.1	2.19	1.38-3.46	<0.00	-0.22	0.28	0.67	1.25	0.73-2.14	0.41
肝性脑病												
1-2 期 vs. 无/0 期	0.06	0.50	0.02	1.06	0.40-2.80	0.90	-0.24	0.53	0.20	0.79	0.28-2.22	0.65
3-4 期 vs. 无/0 期	1.64	0.52	10.1	5.13	1.87-14.09	<0.00	1.31	0.57	5.31	3.72	1.21-11.37	**0.02**
Child-Pugh 评分												
B 级 vs. A 级	-0.27	0.41	0.45	0.76	0.34-1.69	0.50						
C 级 vs. A 级	0.43	0.42	1.05	1.53	0.68-3.46	0.31						
门静脉血栓												
有 vs. 无	0.25	0.32	0.60	1.28	0.68-2.41	0.44	-2.23	0.36	0.42	0.79	0.39-1.60	0.52
出血史												
有 vs. 无	0.41	0.25	2.66	1.51	0.92-2.48	0.10						

2.3 匹配前后两组患者基线特征比较

匹配前根据有无合并 EGVB 分为对照未出血组 654 例，合并 EGVB 者（EGVB 组）158 例。EGVB 组死亡率为 13.3%，对照组 1 年死亡率为 13.9%，差异无统计学意义。两组患者在年龄、白细胞、血红蛋白、NLR、白蛋白、尿素氮、是否合并腹水、是否合并门静脉血栓方面差异有统计学意义（P<0.05）。

为减少结局变量的干扰，根据 Logistic 回归筛选的结果进行 1：2 倾向性得分匹配分析（卡钳值 0.1），匹配后组间临床特征和实验室参数均衡性良好。剔除不符合要求的病例后得到对照未出血组 290 例，EGVB 组 145 例，两组死亡率均为 12.4%。两组在年龄、白蛋白、血清钠、肝性脑病方面差异无统计学意义（P>0.05）（见表 3）。

表 3 匹配前后基线特征

Table3 Baseline characteristics before and after matching

特征	匹配前（n=812）				匹配后（n=435）			
	未出血组（n=654）	EVGB 组（n=158）	t/Z/ χ^2值	P值	未出血组（n=290）	EVGB 组（n=145）	t/Z/ χ^2值	P值
1 年生存结局			0.04	0.84			0.00	1.00
存活（例）	563（86.1%）	137（86.7%）			254（87.6%）	127（87.6%）		
死亡（例）	91（13.9%）	21（13.3%）			36（12.4%）	18（12.4%）		
年龄（岁）	63±11	58±11	**4.98**	**<0.00**	60±9	59±10	0.40	0.60
病因（例）			4.03	0.13			1.72	0.40
病毒性	248（38%）	60（38%）			122（42%）	52（36%）		
酒精性	146（22%）	46（29%）			82（28%）	43（30%）		
其他	260（40%）	52（33%）			86（30%）	50（34%）		
白细胞（$\times 10^9$/L）	3.93（2.7）	5.93（4.1）	-7.31	**<0.00**	3.92（2.7）	5.91(4.6)	-6.03	**<0.00**
血红蛋白（g/L）	105±27	81±29	10.0	**<0.00**	109±27	96±27	9.26	**0.01**
NLR	3.2（3.1）	3.6（3.1）	-2.51	**0.01**	3.1（3.0）	3.7（3.3）	-2.31	**0.02**
凝血酶原时间（s）	14.00（3.2）	13.85（2.9）	-0.11	0.92	13.90（3.3）	13.90（2.9）	-0.84	0.42
白蛋白（g/L）	31.2±6.5	32.1±5.4	-1.54	**0.03**	32±7	32±5	0.59	0.52

尿素氮（μmol/L）	5.2（3.0）	8.7（6.0）	-10.1	<0.00	5.0（3.0）	9.1（6.2）	-9.61	<0.00
血清钠（mmol/L）	140.0（5.0）	139.3（4.8）	-1.06	0.30	139.9（5.0）	139.3（4.0）	-0.70	0.50
腹水（例）			30.0	<0.00			18.7	<0.00
无	265（41%）	94（59.5%）			124（43%）	87（60%）		
轻度	161（25%）	43（27%）			78（27%）	40（28%）		
中度及以上	228（35%）	21（13%）			88（30%）	18（12%）		
肝性脑病（例）			3.12	0.2			0.73	1.00
无/0 期	607（92.8%）	153（96.9%）			282（97.3%）	140（96.5%）		
1-2 期	32（4.9%）	4（2.5%）			7（2.4%）	4（2.8%）		
3-4 期	15（2.3%）	1（0.6%）			1（0.3%）	1（0.7%）		
门静脉血栓			5.54	**0.02**			7.59	**0.01**
无	599（92%）	135（85%）			270（93%）	123（85%）		
有	55（8%）	23（15%）			20（7%）	22（15%）		

2.4 匹配后两组患者 1 年死亡结局的影响因素分析

EGVB 组中，单因素 Logistic 分析显示凝血酶原时间（*OR* = 1.18, 95% *CI* :0.99-1.41）、尿素氮（*OR* = 1.16, 95% *CI* :1.03-1.29）是肝硬化合并 EGVB 患者 1 年死亡的危险因素。将上述单因素分析中 *P* 值<0.1 的危险因素纳入多因素 Logistic 回归分析，探讨肝硬化合并 EGVB 患者 1 年死亡的独立危险因素。研究发现尿素氮（*OR* = 1.15，95% *CI* : 1.02-1.29）是 EGVB 组的独立危险因素（见表 4）。

未出血组中，单因素 Logistic 回归分析显示年龄（*OR* = 1.07，95% *CI* : 1.03-1.12）、病因（酒精性）（*OR* =2.45，95% *CI* : 1.07-5.59）、血红蛋白（*OR* = 0.98，95% *CI* : 0.97-1.00）、NLR（*OR* = 1.11，95% *CI* : 1.05-1.19）、尿素氮（*OR* = 1.09，95% *CI* : 1.03-1.17）、血清钠（*OR* = 0.91，95% *CI* : 0.85-0.97）、合并轻度腹水（*OR* = 2.38，95% *CI* : 0.19-6.21）、合并中度以上腹水（*OR* = 3.47，95% *CI* : 1.42-8.46）是肝硬化未出血患者 1 年死亡的危险因素，而白蛋白（*OR* =0.92，95% *CI* : 0.87-0.98）是肝硬化未出血患者 1 年死亡的保护性因素。将上述单因素分析中 *P* 值<0.1 的影响因素纳入多因素 Logistic 回归分析，发现年龄（*OR* = 1.09，95% *CI* : 1.04-1.14）、NLR（*OR* = 1.09，95% *CI* : 1.00-1.18）是对照未出血组 1 年死亡的独立危险因素（*P<0.05*）（见表 5）。

表 4 匹配后 EGVB 组患者单因素及多因素 Logistic 回归分析

Table4 Univariate and multivariate logistic regression analysis of EGVB group after matching

变量	单因素分析						多因素分析					
	β	*SE*	Wald χ^2值	*OR* 值	95%*CI*	*P* 值	*β*	*SE*	Wald χ^2值	*OR* 值	95%*CI*	*P* 值
年龄	-0.12	0.03	0.20	0.99	0.94-1.04	0.65						
病因												
酒精性 vs. 病毒性	-0.44	0.62	0.01	1.24	0.37-4.18	0.72						
其他 vs. 病毒性	0.17	0.62	0.08	1.05	0.31-3.49	0.94						
白细胞	-2.52	0.51	24.9	1.08	0.97-1.21	0.20						
血红蛋白	-0.16	0.01	2.76	0.98	0.97-1.00	0.10						
NLR	-0.68	0.08	0.72	0.93	0.80-1.09	0.40						
凝血酶原时间	0.17	0.89	3.56	1.18	0.99-1.41	**0.06**	0.14	0.09	2.39	1.14	0.96-1.37	0.12
白蛋白	-0.01	0.47	0.02	0.99	0.91-1.09	0.90	0.14	0.06	5.37	1.15	1.02-1.29	**0.02**
尿素氮	0.15	0.06	6.31	1.16	1.03-1.29	**0.01**						
血清钠	-0.79	0.61	1.70	0.92	0.82-1.04	0.19						
腹水												
轻度 vs. 无	-0.55	0.72	0.58	1.53	0.50-4.63	0.45						
中度及以上 vs. 无	-1.25	0.77	0.03	1.73	0.42-7.16	0.45						
肝性脑病												
1-2 期 vs. 无/0 期	19.3	40192	0.00	0	0-Inf	0.99						
3-4 期 vs. 无/0 期	0.00	44937	0.00	0	0-Inf	1.00						

门静脉血栓						
有 vs. 无	-1.28	0.68	0.04	1.14	0.30-4.31	0.85

表 5 匹配后未出血组患者单因素及多因素 Logistic 回归分析

Table5 Univariate and multivariate logistic regression analysis of control group after matching

变量	单因素分析						多因素分析					
	β	*SE*	Wald χ^2 值	*OR* 值	95%*CI*	*P* 值	*β*	*SE*	Wald χ^2 值	*OR* 值	95%*CI*	*P* 值
年龄	0.07	0.02	12.5	1.07	1.03-1.12	**<0.00**	0.08	0.02	11.8	1.09	1.04-1.14	**0.00**
病因												
酒精性 vs. 病毒性	0.90	0.42	4.5	2.45	1.07-5.59	**0.03**	0.55	0.46	1.41	1.74	0.70-4.44	0.23
其他 vs. 病毒性	0.17	0.47	0.12	1.18	0.47-2.98	0.73	-0.44	0.54	0.68	0.64	0.21-1.83	0.41
白细胞	0.06	0.06	1.09	1.06	0.95-1.19	0.30						
血红蛋白	-0.02	0.01	5.93	0.98	0.97-1.00	**0.01**	-0.00	0.01	0.18	0.99	0.98-1.01	0.67
NLR	0.11	0.03	11.34	1.11	1.05-1.19	**<0.00**	0.08	0.04	4.06	1.09	1.00-1.18	**0.04**
凝血酶原时间	0.02	0.02	0.83	1.02	0.98-1.06	0.36						
白蛋白	-0.08	0.03	7.15	0.92	0.87-0.98	**0.01**	-0.06	0.04	2.30	0.95	0.88-1.01	0.13
尿素氮	0.09	0.03	7.36	1.09	1.03-1.17	**0.01**	-0.01	0.04	1.00	0.99	0.90-1.07	0.91
血清钠	-0.10	0.03	8.88	0.91	0.85-0.97	**<0.00**	-0.04	0.04	1.00	0.95	0.88-1.04	0.32
腹水												
轻度 vs. 无	0.87	0.49	3.14	2.38	0.91-6.21	**0.08**	0.43	0.54	0.64	1.55	0.53-4.59	0.42
中度及以上 vs. 无	1.25	0.45	7.50	3.47	1.42-8.46	**0.01**	0.59	0.53	1.24	1.81	0.64-5.29	0.27
肝性脑病												
1-2 期 vs. 无/0 期	0.20	1.10	0.32	1.22	0-Inf	0.86						
3-4 期 vs. 无/0 期	23.0	40193	0.00	Inf	0-Inf	0.99						
门静脉血栓												
有 vs. 无	0.24	0.65	0.13	1.27	0.35-4.56	0.72						

讨论

近 30 年来肝硬化合并 EGVB 患者预后得到显着改善，但仍有较高的死亡率。因此，探讨影响肝硬化合并 EGVB 患者预后的危险因素，有利于指导该人群随访、临床治疗方案的制定。本研究通过收集肝硬化合并 EGVB 患者及肝硬化未出血患者的临床信息，采取倾向性得分匹配的方法，并利用 Logistic 回归方法对比分析两组患者的 1 年死亡结局的影响因素，旨在探讨 EGVB 对肝硬化患者 1 年死亡结局的影响，为肝硬化患者的随访提供依据。

本研究显示，肝硬化患者 1 年总死亡率为 13.8%。匹配前 EGVB 组患者 1 年死亡率（13.3%），未出血组 1 年死亡率（13.9%），与近期研究的结果（8-15%）相符[15,16]。匹配后 EGVB 组、未出血组患者死亡率均为 12.4%。因此，我们认为 EGVB 组与对照未出血组患者 1 年死亡率接近。

为进一步寻找 EGVB 事件影响肝硬化患者 1 年死亡结局的预后因素，我们首先利用单因素、多因素 Logistic 回归进行变量筛选。本研究结果表明，年龄、白蛋白、血清钠、肝性脑病是影响肝硬化患者 1 年死亡的危险因素。年龄越大，可能反映了肝硬化患者更长的肝硬化病程和更严重的并发症，其存活率越低[17, 18]。白蛋白不仅反映了肝硬化的合成功能，还参与调节人体免疫功能、炎症反应和血管内皮功能等方面，一直是肝硬化患者的良好预后指标[19]。肝硬化患者内脏血管扩张，触发交感神经、肾素-血管紧张素-醛固酮系统、抗利尿激素等代偿机制的激活，水钠潴留逐步加重，是低钠血症发生的主要机制[20]。血清钠的水平是肝硬化患者病情严重程度的重要指标之一，也是死亡的独立危险因素[21]。肝性脑病是肝硬化患者的常见并发症之一，有研究显示合并肝性脑病的肝硬化患者 1 年死亡率

高达 40%，远高于平均水平[22]。为增加结果可信力度，我们采取倾向性得分匹配（PSM）均衡可能影响预后的混杂因素（年龄、白蛋白、血清钠、肝性脑病）。匹配后，EGVB 组 Logistic 分析显示尿素氮是 EGVB 组 1 年死亡的独立危险因素。肝硬化患者发生 EGVB 后，血红蛋白在肠道进一步分解吸收以及应激的存在均会导致肠源性氮质血症。此外，由于失血导致肾脏灌注不足，尿素氮的水平也可进一步反映肾功能情况。目前关于尿素氮预测肝硬化合并 EGVB 患者预后的研究较少，未来有待进一步研究、验证其预测效能，甚至结合尿素氮进一步更新现有的预测模型。匹配后，对照未出血组多因素分析提示年龄、NLR 是肝硬化对照未出血组 1 年死亡的独立危险因素。炎症反应是肝硬化病程进展的关键环节，与预后紧密相关[23]。NLR 是一种基于炎症反应程度的指标，已有研究表明 NLR 是肝硬化患者死亡的独立危险因素[24，25]

本研究基于无创临床数据，通过倾向性得分匹配减少混杂因素，探讨 EGVB 事件发生与否对肝硬化患者 1 年死亡结局的影响，并进一步对比分析了两组患者预后的影响因素，具有鲜明的创新性和较好的临床应用价值。本文也存在一定的局限性。首先，本研究为单中心回顾性研究，存在一定的偏倚。今后也有必要进行更大规模的、多中心前瞻性研究进一步验证结果。其次，本研究只初步探讨了 1 年死亡结局的影响因素，尚未纳入时间变量，有必要利用 COX 回归分析探讨肝硬化患者死亡结局的影响因素。第三，本研究尚未收集曲张静脉的严重程度来探讨其对患者结局的影响。

结论

本研究结果表明，EGVB 事件发生与否对肝硬化患者 1 年死亡率无显著影响，但两组 1 年死亡结局的影响因素存在差异，这为肝硬化患者的临床随访和治疗提供了新的参考。

利益冲突声明：本研究不存在利益冲突，特此声明。
作者贡献声明：喻雪珂参与文章构思与设计、数据收集与管理、原稿写作；黎孟玲、彭思远、申月明参与文章构思与设计、数据收集与管理、论文修订；梁纶熙参与文章构思与设计、统计分析、审查和编辑写作；曾亚负责文章构思与设计、负责文章的质量控制及审校。

参考文献

[1]Asrani SK, Devarbhavi H, Eaton J, et al. Burden of liver diseases in the world. J Hepatol. 2019 Jan;70(1):151-171. doi: 10.1016/j.jhep.2018.09.014.
[2]中华医学会外科学分会脾及门静脉高压外科学组.肝硬化门静脉高压症食管、胃底静脉曲张破裂出血诊治专家共识(2019 版)[J].中华外科杂志,2019,57(12):885-892.
[3] Augustin S, Muntaner L, Altamirano JT, et al. Predicting early mortality after acute variceal hemorrhage based on classification and regression tree analysis. Clin Gastroenterol Hepatol. 2009 Dec;7(12):1347-54. doi: 10.1016/j.cgh.2009.08.011.
[4]徐小元,丁惠国,贾继东,等.肝硬化门静脉高压食管胃静脉曲张出血的防治指南[J].临床肝胆病杂志,2016,32(02):203-219.
[5]徐小元,丁惠国,李文刚,等.肝硬化诊治指南[J].临床肝胆病杂志,2019,35(11):2408-2425.
[6]Zhao Y, Ren M, Lu G,et al. The Prognosis Analysis of Liver Cirrhosis with Acute Variceal Bleeding and Validation of Current Prognostic Models: A Large Scale Retrospective Cohort Study. Biomed Res Int. 2020 Aug 16;2020:7372868. doi: 10.1155/2020/7372868.
[7]Fortune BE, Garcia-Tsao G, Ciarleglio M, et al. Child-Turcotte-Pugh Class is Best at Stratifying Risk in Variceal Hemorrhage: Analysis of a US Multicenter Prospective Study. J Clin Gastroenterol. 2017 May-Jun;51(5):446-453. doi: 10.1097/MCG.0000000000000733.
[8]Reverter E, Tandon P, Augustin S,et al. A MELD-based model to determine risk of mortality among patients with acute variceal bleeding. Gastroenterology. 2014 Feb;146(2):412-19.e3. doi: 10.1053/j.gastro.2013.10.018.
[9]Rudler M, Bureau C, Carbonell N, et al. Recalibrated MELD and hepatic encephalopathy are prognostic factors in cirrhotic patients with acute variceal bleeding. Liver Int. 2018 Mar;38(3):469-476. doi: 10.1111/liv.13632.
[10]Lee HH, Park JM, Han S, et al. A simplified prognostic model to predict mortality in patients with acute variceal bleeding. Dig Liver Dis. 2018 Mar;50(3):247-253. doi: 10.1016/j.dld.2017.11.006.
[11]马佳丽,陈旭,何玲玲,等.Child-Pugh 评分、MELD 评分、MELD-Na 评分、APASAL 评分和 R 评分对肝硬化伴食管胃静脉曲张再出血及死亡的预测价值[J].临床肝胆病杂志,2020,36（06）:1278-1283.

[12] de Franchis R, Bosch J, Garcia-Tsao G, et al. Baveno VII - Renewing consensus in portal hypertension. J Hepatol. 2022 Apr;76(4):959-974. doi: 10.1016/j.jhep.2021.12.022.

[13]徐小元,丁惠国,李文刚,等.肝硬化腹水及相关并发症的诊疗指南[J].临床肝胆病杂志,2017,33(10):1847-1863.

[14]徐小元,丁惠国,李文刚,等.肝硬化肝性脑病诊疗指南[J].临床肝胆病杂志,2018,34(10):2076-2089.

[15]Lee HH, Park JM, Han S, et al. A simplified prognostic model to predict mortality in patients with acute variceal bleeding. Dig Liver Dis. 2018 Mar;50(3):247-253. doi: 10.1016/j.dld.2017.11.006.

[16]Kanwal F, Taylor TJ, Kramer JR, et al. Development, Validation, and Evaluation of a Simple Machine Learning Model to Predict Cirrhosis Mortality. JAMA Netw Open. 2020 Nov 2;3(11):e2023780. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2020.23780.

[17]D'Amico G, Garcia-Tsao G, Pagliaro L. Natural history and prognostic indicators of survival in cirrhosis: a systematic review of 118 studies. J Hepatol. 2006 Jan;44(1):217-31. doi: 10.1016/j.jhep.2005.10.013.

[18]Yamana H, Imai S, Yamasaki K, et al. Prognosis of patients with liver cirrhosis: A multi-center retrospective observational study. Hepatol Res. 2021 Dec;51(12):1196-1206. doi: 10.1111/hepr.13711.

[19]Jin X, Li J, Sun L, Zhang J, et al. Prognostic Value of Serum Albumin Level in Critically Ill Patients: Observational Data From Large Intensive Care Unit Databases. Front Nutr. 2022 Jun 13;9:770674. doi: 10.3389/fnut.2022.770674.

[20]Alukal JJ, John S, Thuluvath PJ. Hyponatremia in Cirrhosis: An Update. Am J Gastroenterol. 2020 Nov;115(11):1775-1785. doi: 10.14309/ajg.0000000000000786.

[21]Goudsmit BFJ, Putter H, Tushuizen ME, et al.Validation of the Model for End-stage Liver Disease sodium (MELD-Na) score in the Eurotransplant region. Am J Transplant. 2021 Jan;21(1):229-240. doi: 10.1111/ajt.16142.

[22]Tapper EB, Parikh N, Sengupta N, et al. A risk score to predict the development of hepatic encephalopathy in a population-based cohort of patients with cirrhosis. Hepatology. 2018 Oct;68(4):1498-1507. doi: 10.1002/hep.29628.

[23]Mehta G, Gustot T, Mookerjee RP, et al. Inflammation and portal hypertension - the undiscovered country. J Hepatol. 2014 Jul;61(1):155-63. doi: 10.1016/j.jhep.2014.03.014.

[24]Rice J, Dodge JL, Bambha KM, et al. Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio Associates Independently With Mortality in Hospitalized Patients With Cirrhosis. Clin Gastroenterol Hepatol. 2018 Nov;16(11):1786-1791.e1. doi: 10.1016/j.cgh.2018.04.045. .

[25] Deng Y, Fan X, Ran Y , et al. Prognostic impact of neutrophil-to-lymphocyte ratio in cirrhosis: A propensity score matching analysis with a prespecified cut-point. Liver Int. 2019 Nov;39(11):2153-2163. doi: 10.1111/liv.14211.